

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

KL. 12 o 25

DEUTSCHES PATENTAMT

INTERNAT. KL. C 07 c



## AUSLEGESCHRIFT 1 124 485

F 30529 IV b/12 o

ANMELDETAG: 12. FEBRUAR 1960

BEKANTMACHUNG

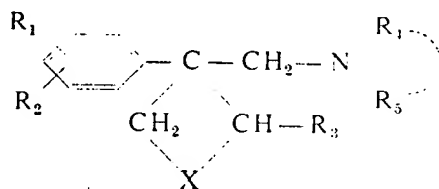
DER ANMELDUNG

UND AUSGABE DER

AUSLEGESCHRIFT: 1. MÄRZ 1962

1

Es wurde gefunden, daß man Phenylcycloalkylmethylamine der allgemeinen Formel

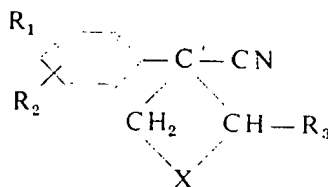


Verfahren zur Herstellung  
von analeptisch wirksamen  
Phenylcycloalkylmethylaminen

Anmelder:

Farbwerke Hoechst Aktiengesellschaft  
vormals Meister Lucius & Brüning,  
Frankfurt/M., Brüningstr. 45

worin  $R_1$  und  $R_2$  für Wasserstoff, die Hydroxylgruppe, die Methyl- oder Methoxygruppe stehen oder gemeinsam die Methylendioxygruppe bedeuten, X gemeinsam mit den Methylengruppen und dem zentralen Kohlenstoffatom einen Cycloalkanring mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen,  $R_3$  Wasserstoff oder eine niedermolekulare Alkylgruppe,  $R_4$  und  $R_5$  Wasserstoff, gesättigte oder ungesättigte, offenkettige oder ringförmige, niedermolekulare Alkylgruppen oder gemeinsam mit dem Stickstoffatom Glieder eines gesättigten, gegebenenfalls durch ein weiteres Heteroatom unterbrochenen Ringes bedeuten, wobei jedoch  $R_1$  keine Methoxygruppe bedeuten darf, wenn  $R_2$  und  $R_3$  Wasserstoff sind, X gemeinsam mit den Methylengruppen und dem zentralen Kohlenstoffatom einen Cyclohexylidenrest bildet und  $R_4$  und  $R_5$  gleichzeitig entweder Wasserstoff oder Methyl bedeuten, erhält, wenn man in an sich bekannter Weise Nitrile der allgemeinen Formel



worin  $R_1$  bis  $R_3$  und X die obenerwähnte Bedeutung besitzen, durch katalytische Hydrierung zu primären Aminen reduziert und gegebenenfalls die erhaltenen Phenylcycloalkylmethylamine in üblicher Weise mit die Reste  $R_4$  und bzw. oder  $R_5$  abgebenden Alkylierungsmitteln behandelt.

Die Verfahrenserzeugnisse stellen wertvolle Arzneimittel mit insbesondere guten zentralanaleptischen Eigenschaften dar.

Die Substituenten  $R_1$  und  $R_2$  können gleich oder verschieden sein. Beispielsweise kann  $R_1$  für Wasserstoff stehen, während  $R_2$  eine niedermolekulare Alkylgruppe, vorzugsweise die Hydroxylgruppe, die Methyl- oder Methoxygruppe, die Methylendioxygruppe, die

z. B. beide Reste  $R_1$  und  $R_2$  zusammen für die Methylendioxygruppe stehen. Ihre Stellung im Benzolkern kann verschieden sein, so daß z. B. eine Substitution in o-, m- oder p-Stellung bzw. eine gemischte Substitution in Betracht kommt.

Die Reste  $R_4$  und  $R_5$  können ebenfalls gleich oder verschieden sein. Als gesättigte oder ungesättigte Alkylreste  $R_4$  und  $R_5$  seien beispielsweise genannt: Methyl, Äthyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sekundäres Butyl, Allyl; als Cycloalkylreste  $R_4$  oder  $R_5$  seien der Cyclopentyl- und der Cyclohexylrest erwähnt. Beide Substituenten  $R_4$  und  $R_5$  können auch gemeinsam mit dem Stickstoffatom Glieder eines gesättigten, gegebenenfalls durch ein weiteres Heteroatom, wie Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel, unterbrochenen Ringes bedeuten. Beispielsweise kommen in Frage: Acetidin, Methylacetidin, Pyrrolidin, Dimethylpyrrolidin, Piperidin, Hexamethylenimin, Morpholin, Thiamorpholin und Piperazin.

Als Substituenten  $R_3$  kommen Wasserstoff oder niedermolekulare Alkylgruppen wie Methyl, Äthyl oder n-Propyl in Betracht. Der aus dem zentralen Kohlenstoffatom, den Methylengruppen und dem Substituenten X gebildete Cycloalkanring kann im einzelnen folgende Bedeutung haben: Cyclopropan, Methylcyclopropan, Äthylcyclopropan, Cyclobutan,

1 124 485

3

Im einzelnen seien z. B. folgende Ausgangsstoffe genannt:

- 1-Phenyl-1-cyancyclopropan,
- 1-Phenyl-1-cyanmethylcyclopropan,
- 1-Phenyl-1-cyancyclobutan,
- 1-(3'-Methoxyphenyl)-1-cyancyclobutan,
- 1-(4'-Methylphenyl)-1-cyancyclobutan,
- 1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-1-cyancyclobutan,
- 1-(2',4'-Dimethylphenyl)-1-cyancyclobutan,
- 1-Phenyl-1-cyancyclopentan,
- 1-(2'-Methylphenyl)-1-cyancyclopentan,
- 1-(3'-Methoxyphenyl)-1-cyancyclopentan,
- 1-(3',4'-Methylendioxyphenyl)-1-cyancyclopentan,
- 1-(2',4'-Dimethylphenyl)-1-cyancyclopentan,
- 1-(2',5'-Dimethylphenyl)-1-cyancyclopentan,
- 1-(3',4'-Dimethylphenyl)-1-cyancyclopentan,
- 1-(3'-Methoxyphenyl)-1-cyancyclohexan,
- 1-(3',4'-Methylendioxyphenyl)-1-cyancyclohexan  
und
- 1-Phenyl-1-cyancyclohexan.

Man erhält die Ausgangsstoffe vorteilhaft durch Umsetzung der entsprechend substituierten Benzylcyanide mit der zweifach äquimolekularen Menge Natriumamid und der äquivalenten Menge eines Dihalogenalkans in einem mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel, wie Benzol, bei Temperaturen zwischen 20 und 80°C.

Nach dem Verfahren gemäß der Erfindung werden die als Ausgangsstoffe eingesetzten Nitrile in der ersten Reaktionsstufe durch katalytische Hydrierung zu den entsprechenden primären Aminen reduziert. Das Verfahren kann hinsichtlich der Umsetzungsbedingungen in weiten Grenzen variiert und den jeweiligen Verhältnissen angepaßt werden. Die katalytische Hydrierung kann z. B. mit Hilfe von Metallen der VIII. Gruppe des Periodischen Systems, vorzugsweise von Cobalt- oder Nickelkatalysatoren, in Gegenwart von hierfür üblichen Lösungsmitteln, z. B. Alkoholen, wie Methanol, durchgeführt werden. Bei Verwendung von Nickel oder Cobalt als Katalysatoren arbeitet man zweckmäßig bei Temperaturen zwischen 60 und 120°C und bei 50 bis 100 Atm Wasserstoffdruck. An Stelle der vorstehend genannten Katalysatoren können auch Edelmetalle, wie Platin oder Palladium, verwendet werden. Zum Gelingen der Umsetzung kann es vorteilhaft sein, dem Reaktionsgemisch Ammoniak zuzusetzen, um die Bildung sekundärer Amine zurückzudrängen.

Für die in der zweiten Umsetzungsstufe gegebenenfalls erfolgende Alkylierung kommen die hierfür üblichen Methoden in Betracht. Beispielsweise kann man die erhaltenen primären Amine mit Halogenwasserstoff- oder Sulfonsäureestern entsprechender Alkohole oder durch Hydrierung mit Aldehyden oder Ketonen alkylieren. Ferner kommen z. B. folgende Methoden in Betracht: Erhitzen der primären Amine mit Dialkylsulfaten oder mit Formaldehyd und Ameisensäure, Anlagerung von Alkylhalogeniden oder Dialkylsulfaten an die entsprechenden Benzylidenverbindungen und Abspaltung des beim Versetzen mit Wasser entstandenen Benzaldehyds durch Wasserdampfdestillation (Methode nach Decker), Erhitzen mit Alkoholen und Raney-Nickel (Methode nach

4

Umsetzung der Amine mit Acylierungsmitteln zu entsprechenden Acylverbindungen und Reduktion der letzteren mit Lithiumaluminiumhydrid.

Die Alkylierung mit Hilfe von Halogeniden oder Sulfonsäureestern erfolgt zweckmäßig durch Erhitzen in einem geeigneten Lösungsmittel, z. B. in Äthanol, Benzol, Toluol oder Xylol, bei Temperaturen zwischen 80 und 130°C. Die Dauer des Erhitzens richtet sich nach der Temperatur und der Reaktionsfähigkeit der Esterkomponente und liegt im allgemeinen zwischen 2 und 20 Stunden. Zum Abfangen der gebildeten Halogenwasserstoffsäure bzw. der Sulfonsäure kann man auch einen Überschuß des verwendetenamins in einem mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel einsetzen. Hierbei bildet sich das entsprechende Aminsalz, das im allgemeinen in kristalliner Form anfällt und nach dem Abkühlen durch Absaugen oder Ausschütteln der Reaktionslösung mit Wasser entfernt werden kann, wonach sich das gewünschte Reaktionsprodukt entweder durch Abdestillieren des Lösungsmittels oder durch Ausschütteln des Lösungsmittels mit Hilfe von Säuren in Form eines Salzes isolieren läßt.

An Stelle eines zweiten Mols Amin lassen sich jedoch auch andere basische Verbindungen, z. B. Natriumbicarbonat, wasserfreies Natriumcarbonat, oder tertiäre Amine, wie Triäthylamin oder Diäthylanilin, zum Abfangen der gebildeten Säuren verwenden.

Arbeitet man mit Natriumcarbonat oder Natriumbicarbonat, so führt man die Reaktion zweckmäßig unter gutem Rühren in einem mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel aus und entfernt nach Beendigung des Erhitzens das gebildete Natriumsalz, wonach die Reaktionsprodukte in der vorstehend angegebenen Art und Weise weiter aufgearbeitet werden können. Bei Anwendung von tertiären Aminen zum Abfangen der gebildeten Säuren kann man auch in mit Wasser mischbaren Lösungsmitteln, z. B. Äthanol, arbeiten. Zur Aufarbeitung destilliert man in diesem Falle vorteilhaft das Lösungsmittel ab, nimmt den Rückstand in Wasser auf, um das entstandene Salz des tertiärenamins in Lösung zu bringen, und isoliert das Reaktionsprodukt durch Ausschütteln mit Hilfe eines mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittels. Man kann aber auch die alkoholische Reaktionslösung nach dem Erkalten sofort mit Wasser verdünnen, bis keine weitere Fällung mehr erfolgt, und danach das Reaktionsgemisch, wie oben beschrieben, weiter aufarbeiten.

Die Alkylierung mit Halogeniden oder Sulfonsäureestern läßt sich auch ohne Lösungsmittel durch Erhitzen der beiden Komponenten auf Temperaturen zwischen 80 und 130°C durchführen, wobei man zweckmäßig das Amin im zweifach molaren Überschuß einsetzt. Nach dem Abkühlen nimmt man das Reaktionsprodukt zur Aufarbeitung in einem mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel, z. B. Äther oder Benzol, auf und verfährt weiter in der bereits vorstehend angegebenen Art und Weise. Nach einer weiteren Ausführungsform des Verfahrens gemäß der Erfindung kann man die Alkylierung auch durch Hydrierung der primären Amine mit Aldehyden oder Ketonen durchführen. Die Umsetzung ist in einer oder in zwei Stufen durchführbar. So kann man z. B. die Alkylidenverbindungen, die sich aus den primären Aminen und den Aldehyden oder Ketonen bilden, isolieren und daraufhin die Doppelbindung hydrieren

Keton im molekularen Verhältnis in einem Lösungsmittel lösen und sofort der katalytischen Hydrierung unterwerfen. Bei Verwendung eines Ketons kann ohne weiteres ein Überschuß dieser Komponente zugleich als Lösungsmittel verwendet werden, da das überschüssige Keton bei der katalytischen Hydrierung mit Edelmetallen nicht angegriffen wird. Als Katalysatoren eignen sich die Metalle der VIII. Gruppe des Periodischen Systems, z. B. Platin, Palladium, Nickel oder Cobalt. Arbeitet man mit Edelmetallkatalysatoren, so haben sich Temperaturen von 40 bis 50° C und geringer Überdruck oder erhöhter Druck bis zu 50 Atm als zweckmäßig erwiesen. Bei Verwendung unedler Metalle sind Temperaturen von 80 bis 100° C und Drücke zwischen 30 und 100 Atm zweckmäßig.

Zur Monomethylierung der primären Phenylcycloalkylmethylamine kann mit besonderem Vorteil z. B. die Alkylierungsmethode nach Decker verwendet werden. Man erhitzt nach dieser Ausführungsform des Verfahrens die Benzylidenverbindung des Amins mit einem Überschuß von Dimethylsulfat 5 Stunden auf 100° C, versetzt dann das Reaktionsgemisch mit Wasser und entfernt den entstandenen Benzaldehyd durch Wasserdampfdestillation. Aus der wäßrigen Lösung gewinnt man durch Versetzen mit Natronlauge die Monomethylverbindung, die in Äther aufgenommen und nach dem Trocknen und Abdestillieren des Lösungsmittels durch Vakuumdestillation oder über die entsprechenden Säureadditionssalze, beispielsweise über das Hydrochlorid, gereinigt werden kann.

Weiterhin kann man zur Alkylierung die als Ausgangsstoffe dienenden Amine mit Alkoholen, die der Bedeutung der Reste R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> entsprechen, und Raney-Nickel erhitzen. So erhält man z. B. aus dem 1-(3',4'-Dimethylphenyl)-1-aminomethylcyclopropan mit überschüssigem sekundärem Butanol und viel Raney-Nickel bei 15stündigem Erhitzen unter mechanischem Rühren bei 100 bis 120° C das entsprechende N-sekundäre Butyl-1-(3',4'-dimethylphenyl)-1-aminomethylcyclopropan.

Schließlich lassen sich entsprechende Acylamine, deren Acylrest der Definition der Reste R<sub>1</sub> und bzw. oder R<sub>2</sub> entspricht, durch Erhitzen in einem inerten

Lösungsmittel mit Lithiumaluminiumhydrid in die gewünschten Verfahrenserzeugnisse überführen. Die als Ausgangsstoffe benötigten Acylverbindungen erhält man z. B. durch Behandlung der primären Amine mit Acylierungsmitteln, wie Säurehalogeniden.

Sollen Verbindungen aufgebaut werden, in denen die Reste R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen gesättigten Ring bilden, so setzt man die primären Amine zweckmäßig mit Halogenwasserstoffsäureestern zweiwertiger Alkohole in einem mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel wie Benzol, Toluol oder Xylol, bei Temperaturen zwischen 80 und 130° C und in Gegenwart von wasserfreiem Natriumcarbonat als säurebindendes Mittel um. Die Dauer der Erhitzung richtet sich nach der Reaktionsfähigkeit der Ester und ist beendet, wenn in der Lösung Halogen nur noch schwach nachweisbar ist.

Falls die Reaktionsprodukte im Benzolkern Methoxygruppen enthalten, so lassen sich diese nach üblichen Methoden entmethylieren. Eine geeignete Methode besteht darin, daß man die Methoxyderivate mit konzentrierter Salzsäure im Druckgefäß erhitzt oder mit 48%iger Bromwasserstoffsäure bzw. mit Pyridinhydrochlorid längere Zeit zum Sieden erhitzt.

Die Verfahrenserzeugnisse können durch Behandlung mit anorganischen oder organischen Säuren in die entsprechenden Säureadditionssalze übergeführt werden. Beispielsweise können zur Salzbildung herangezogen werden: anorganische Säuren, wie Chlor- und Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Amidosulfonsäure.

Als organische Säuren kommen z. B. in Frage: Essigsäure, Propionsäure, Oxalsäure, Äpfelsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Sorbinsäure, Zitronensäure, Acetursäure, Asparaginsäure, p-Aminobenzoesäure, Salicylsäure und Äthylendiamintetraessigsäure.

Die Verfahrenserzeugnisse zeichnen sich bei guter Verträglichkeit insbesondere durch wertvolle zentralanaleptische Eigenschaften aus. In der nachstehenden Tabelle sind die an Hand von zahlenmäßig bestimmten pharmakologischen Vergleichsversuchen erhaltenen Toxizitäts- und Wirkungsangaben einer Reihe von Verfahrensprodukten angegeben.

Nr.	Verbindung	Toxizität (~ LD <sub>50</sub> ) an der Maus intravenös mg/kg	Motilität an der mit Paraldehyd behandelten Maus 100% = Kontrolle	
			10 mg/kg Subkutan	20 mg/kg Subkutan
1	1-Phenyl-1-sekundäres-butylaminomethylcyclopropan	40	300	400
2	1-Phenyl-1-sekundäres-butylaminomethylcyclobutan	20	250	350
3	1-(3',4'-Dimethylphenyl)-1-sekundäres-butylaminomethylcyclopentan	20	250	350
4	1-(3',4'-Methylendioxyphenyl)-1-diäthylaminomethylcyclopentan	30	300	350
5	1-(3'-Methoxyphenyl)-1-diäthylaminomethylcyclopentan	25	350	400
6	1-(3',4'-Methylendioxyphenyl)-1-pyrrolidinomethylcyclohexan	25	250	350

Die Prüfung der Verbindungen auf Motilität an der mit Paraldehyd behandelten Maus erfolgte an

weißen Mäusen mit einem Durchschnittsgewicht von 20 g nach der von L. Thier in Südtirolische Anästhetika-

1 124 485

7

zeitung, 1953, S. 292 bis 294, veröffentlichten Testmethode, wobei folgende Versuchsanordnung gewählt wurde:

Zur Beobachtung wurden jeweils drei Tiere in Zylindergläser gesetzt und mit Paraldehyd behandelt, wobei jede Maus 600 mg/kg Paraldehyd subkutan erhielt. 15 Minuten nach dieser Vorbehandlung wurde das zu untersuchende Prüfungspräparat ebenfalls subkutan verabreicht. Die Versuche wurden gegenüber Kontrollen, die nur mit Paraldehyd vorbehandelt waren, durchgeführt. Nach einer Wartezeit von 10 Minuten folgte die Auswertung, indem während einer 1stündigen Beobachtungszeit jeweils einmal pro Minute kurz registriert wurde, ob und wieviel Tiere der Versuchsgruppe sich bewegten. Die bei den Beobachtungen der unbehandelten Kontrollen erhaltenen Zahlenwerte wurden als „Motilität der Paraldehyd-Kontrollen“ bezeichnet und gleich 100 gesetzt. Die Motilitätssteigerung der behandelten Versuchsgruppen im Vergleich zu den unbehandelten Kontrollen wurde in Prozent berechnet und ist in der Tabelle näherungsweise wiedergegeben.

Aus den in der Tabelle veranschaulichten Prüfungsergebnissen geht klar hervor, daß die Verfahrenserzeugnisse sehr gut verträglich sind und bereits in geringer Dosierung eine erhebliche Motilitätssteigerung bewirken. Die Prüfungsergebnisse geben um so mehr über die wertvollen Eigenschaften der Verbindungen Aufschluß, als deren Verträglichkeit bei subkutaner Verabreichung bekanntermaßen erheblich größer ist als bei der intravenösen Applikation. Die in der Tabelle enthaltenen Toxizitätsdaten entsprechen der bei orientierender Prüfung ermittelten  $LD_{50}$  nach intravenöser Gabe.

Die neuen Verfahrenserzeugnisse besitzen gegenüber dem bekannten  $\beta$ -Phenylisopropylmethylamin den Vorteil, daß sie bei erheblich geringerer Toxizität auch eine wesentlich geringere Kreislaufwirksamkeit aufweisen; der bei Verabreichung der neuen Verbindungen verursachte Blutdruckanstieg ist von so geringem Ausmaß, daß er praktisch keine Bedeutung hat.

Die Gegenüberstellung der im Versuch an der Maus ermittelten Toxizitätsdaten ergibt folgendes Bild:

Nr.	Prüfungspräparat	$LD_{50}$ (intravenös)
I	$\beta$ -Phenylisopropylmethylamin ..	~ 5 mg/kg
II	1 - (3',4' - Methylendioxyphenyl)- 1-diäthylaminomethylcyclopentan (vgl. S. 8, Tabelle, Verbindung Nr. 4) .....	~ 30 mg/kg
III	1 - Phenyl - 1 - sekundäres - butylaminomethylcyclopropan (vgl. S. 8, Tabelle, Verbindung Nr. 1)	40 mg/kg

Die Verträglichkeit der neuen Verbindungen ist also etwa um eine Zehnerpotenz größer als die des bekannten Handelsproduktes. Zum Nachweis des therapeutischen Fortschrittes der neuen Verfahrenserzeugnisse gegenüber dem aus der deutschen Patentschrift 970 780 bekannten Cyclohexylisopropylmethylamin wurde die vorstehend genannte neue Verbindung

8

versuchen an narkotisierten Katzen durch Messung des Blutdruckes auf ihre Kreislaufwirkung untersucht. Die erhaltenen Prüfungswerte sind in der nachstehenden Tabelle den entsprechenden Daten des bekannten Produktes, das mit IV beziffert wurde, gegenübergestellt.

10	Dosis in mg/kg intravenös	Anzahl der Injektionen	Durchschnittliche prozentuale Blutdrucksteigerung	
			Verbindung II	Verbindung IV
	0,2	1	18	32
	0,5	3	38	66
15	1	2	13	78
	2	2	47	93

Die erhaltenen Prüfungsergebnisse zeigen, daß das neue Verfahrenserzeugnis II den Kreislauf erheblich weniger beeinflußt als das bekannte Produkt IV.

Die Verfahrenserzeugnisse sind sowohl oral als auch parenteral wirksam. Sie können daher, vermischt mit geeigneten festen oder flüssigen pharmazeutischen Trägerstoffen, wie Wasser, pflanzlichen Ölen, Stärke, Milchzucker, Talkum oder Hilfsstoffen, beispielsweise Stabilisierungs-, Konservierungs-, Netz- oder Emulgiermitteln, in Form von Tabletten, Dragées, Kapseln, Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen Verwendung finden. Vorzugsweise erfolgt die Applikation per os in Form von Tabletten.

### Beispiel 1

#### a) 1-Phenyl-1-aminomethylcyclopropan

92 g 1-Phenyl-1-cyancyclopropan werden in 250 ml Methanol bei 60 bis 80°C unter Verwendung von Raney-Nickel als Katalysator hydriert. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme und Erkalten wird das Reaktionsgemisch vom Katalysator getrennt, das Methanol abdestilliert, der Rückstand in Benzol aufgenommen und die benzolische Lösung mit verdünnter Salzsäure ausgeschüttelt. Im Benzol bleibt nichthydriertes Nitril zurück, das wiedergewonnen werden kann. Die saure Lösung wird abgetrennt und aus dieser die Base mit verdünnter Natronlauge abgeschieden. Nach Aufnahme in Benzol und Abtrennen der wäßrigen Phase wird das Benzol abdestilliert und das zurückbleibende 1-Phenyl-1-aminomethylcyclopropan unter vermindertem Druck destilliert.  $Kp_{12}$  98 bis 102°C, die Ausbeute beträgt 72 g. Das Hydrochlorid der Base schmilzt bei 175°C.

#### b) 1-Phenyl-1-sekundäres-butylaminomethylcyclopropan

10 g 1-Phenyl-1-aminomethylcyclopropan werden unter einem Wasserstoffdruck von 50 Atm in 100 g Methyläthylketon bei 50°C mit Palladium als Katalysator bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme hydriert. Dann trennt man das Reaktionsgemisch vom Katalysator und erhält nach dem Abdestillieren des überschüssigen Methyläthylketons in quantitativer Ausbeute das 1-Phenyl-1-sekundäre-butylaminomethylcyclopropan, das ein Hydrochlorid vom Schmelzpunkt 97°C bildet.

#### c) 1-Phenyl-1-pyrrolidinomethylcyclopropan

20 g 1-Phenyl-1-aminomethylcyclopropan werden

1 124 485

9

wasserfreiem Natriumcarbonat 15 Stunden unter gutem Rühren unter Rückfluß erhitzt. Nach Beendigung des Erhitzens wird das Reaktionsgemisch abgekühlt, von den anorganischen Salzen abgesaugt und das Xylol unter vermindertem Druck abdestilliert. Es hinterbleiben 23 g rohes 1-Phenyl-1-pyrrolidinomethylcyclopropan, das ein Hydrochlorid vom Schmelzpunkt 170° C bildet.

## Beispiel 2

## a) 1-Phenyl-1-aminomethylcyclobutan

89 g 1-Phenyl-1-cyancyclobutan werden, wie im Beispiel 1, a) beschrieben, hydriert und aufgearbeitet. Man erhält 79 g rohes 1-Phenyl-1-aminomethylcyclobutan, das durch Destillation unter vermindertem Druck gereinigt wird. Kp.<sub>10</sub> 115 bis 117° C.

## b) 1-Phenyl-1-sekundäres-butylaminomethylcyclobutan

Analog Beispiel 1, b) erhält man aus dem 1-Phenyl-1-aminomethylcyclobutan durch Hydrierung mit Methyläthylketon unter Verwendung von Palladium als Katalysator das 1-Phenyl-1-sekundäre-butylaminomethylcyclobutan. Das Hydrochlorid der Verbindung schmilzt bei 113° C.

## c) 1-Phenyl-1-äthylaminomethylcyclobutan

24 g 1-Phenyl-1-aminomethylcyclobutan werden mit 23,1 g Diäthylsulfat 5 Stunden auf 100° C erhitzt. Nach Beendigung des Erhitzens versetzt man das Reaktionsgemisch mit Wasser, fällt die Base mit Natronlauge, nimmt die Fällung in Äther auf und erhält nach dem Trocknen und Abdestillieren des Äthers 28 g 1-Phenyl-1-äthylaminomethylcyclobutan. Das Hydrochlorid der Verbindung schmilzt bei 166° C.

## Beispiel 3

## a) 1-(3'-Methoxyphenyl)-1-aminomethylcyclobutan

Entsprechend der im Beispiel 1, a) angegebenen Vorschrift erhält man aus 294 g 1-(3'-Methoxyphenyl)-1-cyancyclobutan durch Hydrierung 249 g 1-(3'-Methoxyphenyl)-1-aminomethylcyclobutan vom Kp.<sub>3</sub> 120° C. Das Hydrochlorid schmilzt bei 128° C.

## b) 1-(3'-Methoxyphenyl)-1-äthylaminomethylcyclobutan

76,4 g 1-(3'-Methoxyphenyl)-1-aminomethylcyclobutan werden entsprechend der im Beispiel 2, c) angegebenen Vorschrift mit 61,6 g Diäthylsulfat zur Reaktion gebracht und aufgearbeitet. Man erhält 84 g 1-(3'-Methoxyphenyl)-1-äthylaminomethylcyclobutan, das ein Hydrochlorid vom Schmelzpunkt 132° C bildet.

## c) 1-(3'-Methoxyphenyl)-1-diäthylaminomethylcyclobutan

Durch Umsetzung von 44 g 1-(3'-Methoxyphenyl)-1-äthylaminomethylcyclobutan mit 31 g Diäthylsulfat werden 44 g 1-(3'-Methoxyphenyl)-1-diäthylaminomethylcyclobutan erhalten, dessen Hydrochlorid bei 160° C schmilzt.

## d) 1-(3'-Methoxyphenyl)-1-sekundäres-butylaminomethylcyclobutan

Analog Beispiel 1, b) erhält man durch Hydrierung

10

mit Methyläthylketon das 1-(3'-Methoxyphenyl)-1-sekundäres-butylaminomethylcyclobutan. Das Hydrochlorid schmilzt bei 109° C.

## e) 1-(3'-Methoxyphenyl)-1-pyrrolidinomethylcyclobutan

Durch Umsetzung von 1-(3'-Methoxyphenyl)-1-aminomethylcyclobutan mit 1,4-Dibrombutan analog Beispiel 1, c) entsteht das 1-(3'-Methoxyphenyl)-1-pyrrolidinomethylcyclobutan, dessen Hydrochlorid bei 185° C schmilzt.

Durch 8stündiges Erhitzen der in den Beispielen 3, b), c), d), e) beschriebenen Methoxyphenylverbindungen mit 48%iger Bromwasserstoffsäure unter Rückfluß wird die Methylgruppe unter Bildung der entsprechenden Hydroxyphenylderivate abgespalten. Beispielsweise wurden folgende Verfahrenserzeugnisse hergestellt:

1-(3'-Hydroxyphenyl)-1-äthylaminomethylcyclobutan, Schmelzpunkt des Hydrochlorids 166° C;

1-(3'-Hydroxyphenyl)-1-diäthylaminomethylcyclobutan, Schmelzpunkt des Hydrochlorids 162° C;

1-(3'-Hydroxyphenyl)-1-sekundäres-butylaminomethylcyclobutan, Schmelzpunkt des Hydrochlorids 142° C;

1-(3'-Hydroxyphenyl)-1-pyrrolidinomethylcyclobutan, Schmelzpunkt des Hydrochlorids 182° C.

Das als Ausgangsstoff dienende 1-(3'-Methoxyphenyl)-1-cyancyclobutan vom Kp.<sub>3</sub> 136 bis 138° C erhält man durch Umsetzung von 3-Methoxybenzylcyanid mit 2 Mol Natriumamid und 1 Mol 1,3-Dibrompropan bei 30 bis 35° C.

## Beispiel 4

## a) 1-Phenyl-1-aminomethylcyclopentan

Entsprechend der im Beispiel 1, a) angegebenen Vorschrift erhält man aus 148 g 1-Phenyl-1-cyancyclopentan durch Hydrierung 132 g 1-Phenyl-1-aminomethylcyclopentan vom Kp.<sub>10</sub> 130 bis 132° C.

## b) 1-Phenyl-1-dimethylaminomethylcyclopentan

87 g 1-Phenyl-1-aminomethylcyclopentan werden mit 92 g Ameisensäure und 150 g 30%igem Formaldehyd 3 Stunden auf dem Dampfbad erwärmt. Nach dem Abkühlen versetzt man das Gemisch mit Natronlauge, äthert aus und erhält nach dem Trocknen und Abdestillieren des Äthers 90 g 1-Phenyl-1-dimethylaminomethylcyclopentan, dessen Hydrochlorid bei 230° C schmilzt.

## c) 1-Phenyl-1-äthylaminomethylcyclopentan

Analog Beispiel 2, c) erhält man aus dem 1-Phenyl-1-aminomethylcyclopentan durch Umsetzung mit Diäthylsulfat das 1-Phenyl-1-äthylaminomethylcyclopentan. Das Hydrochlorid der Verbindung schmilzt bei 178° C.

## d) 1-Phenyl-1-diäthylaminomethylcyclopentan

Entsprechend der im Beispiel 3, c) angegebenen Vorschrift erhält man aus 1-Phenyl-1-äthylaminomethylcyclopentan das 1-Phenyl-1-diäthylaminomethylcyclopentan. Das Hydrochlorid der Verbindung

## 11

## Beispiel 5

## a) 1-(4'-Methylphenyl)-1-aminomethylcyclopentan

Entsprechend der im Beispiel 1, a) angegebenen Vorschrift erhält man aus 50 g 1-(4'-Methylphenyl)-1-cyancyclopentan durch Hydrierung 42 g 1-(4'-Methylphenyl)-1-aminomethylcyclopentan vom Kp.<sub>12</sub> 146 bis 148° C.

## b) 1-(4'-Methylphenyl)-1-sekundäres-butylaminomethylcyclopentan

Analog Beispiel 1, b) erhält man durch Hydrierung von 1-(4'-Methylphenyl)-1-aminomethylcyclopentan mit Methyläthylketon und Palladium als Katalysator das 1-(4'-Methylphenyl)-1-sekundäre-butylaminomethylcyclopentan, dessen Hydrochlorid bei 169° C schmilzt.

Das als Ausgangsstoff dienende 1-(4'-Methylphenyl)-1-cyancyclopentan vom Kp.<sub>12</sub> 158 bis 160° C kann durch Umsetzung von 1 Mol 4-Methylbenzylcyanid mit 2 Mol Natriumamid und 1 Mol 1,4-Dibrombutan in Benzol bei 50 bis 60° C hergestellt werden.

## Beispiel 6

## a) 1-(2',4'-Dimethylphenyl)-1-aminomethylcyclopentan

Entsprechend der im Beispiel 1, a) angegebenen Vorschrift erhält man aus 42 g 1-(2',4'-Dimethylphenyl)-1-cyancyclopentan durch Hydrierung 41 g 1-(2',4'-Dimethylphenyl)-1-aminomethylcyclopentan, aus dem ein Hydrochlorid vom Schmelzpunkt 183° C erhalten wird.

## b) 1-(2',4'-Dimethylphenyl)-1-sekundäres-butylaminomethylcyclopentan

Analog Beispiel 1, b) erhält man durch Hydrierung von 1-(2',4'-Dimethylphenyl)-1-aminomethylcyclopentan mit Methyläthylketon das 1-(2',4'-Dimethylphenyl)-1-sekundäre-butylaminomethylcyclopentan, das ein Hydrochlorid vom Schmelzpunkt 201° C bildet.

Das als Ausgangsstoff dienende 1-(2',4'-Dimethylphenyl)-1-cyancyclopentan vom Kp.<sub>4</sub> 146 bis 148° C kann durch Umsetzung von 2,4-Dimethylbenzylcyanid mit 2 Mol Natriumamid und 1 Mol 1,4-Dibrombutan in Benzol bei 50 bis 60° C hergestellt werden.

## Beispiel 7

## a) 1-(2',5'-Dimethylphenyl)-1-aminomethylcyclopentan

Entsprechend der im Beispiel 1, a) angegebenen Vorschrift erhält man aus 50 g 1-(2',5'-Dimethylphenyl)-1-cyancyclopentan durch Hydrierung 45 g 1-(2',5'-Dimethylphenyl)-1-aminomethylcyclopentan, dessen Hydrochlorid bei 208° C schmilzt.

## b) 1-(2',5'-Dimethylphenyl)-1-sekundäres-butylaminomethylcyclopentan

Analog Beispiel 1, b) erhält man durch Hydrierung von 1-(2',5'-Dimethylphenyl)-1-aminomethylcyclopentan mit Methyläthylketon das 1-(2',5'-Dimethylphenyl)-1-sekundäre-butylaminomethylcyclopentan. Das Hydrochlorid schmilzt bei 181° C.

## c) 1-(2',5'-Dimethylphenyl)-1-allylaminomethylcyclopentan

25 g 1-(2',5'-Dimethylphenyl)-1-aminomethylcyclopentan werden in 60 ml Benzol gelöst und mit 7,5 g

## 12

Allylbromid versetzt. Danach kocht man das Reaktionsgemisch 8 Stunden unter Rückfluß, kühlt es ab, trennt von dem gebildeten Hydrobromid der Ausgangsbasis, wäscht die Benzollösung mit Wasser und destilliert das Lösungsmittel ab. Man erhält 13 g 1-(2',5'-Dimethylphenyl)-1-allylaminomethylcyclopentan, dessen Hydrochlorid bei 143° C schmilzt.

## d) 1-(2',5'-Dimethylphenyl)-1-cyancyclopentan

Durch Umsetzung von 2,5-Dimethylbenzylcyanid mit Natriumamid und 1,4-Dibrombutan wird in der üblichen Weise das 1-(2',5'-Dimethylphenyl)-1-cyancyclopentan vom Kp.<sub>4</sub> 144 bis 146° C erhalten.

## Beispiel 8

## a) 1-(3',4'-Dimethylphenyl)-1-aminomethylcyclopentan

Entsprechend der im Beispiel 1, a) angegebenen Vorschrift erhält man aus 66 g 1-(3',4'-Dimethylphenyl)-1-cyancyclopentan durch Hydrierung 60 g 1-(3',4'-Dimethylphenyl)-1-aminomethylcyclopentan vom Kp.<sub>11</sub> 163 bis 165° C. Das entsprechende Hydrochlorid schmilzt bei 170° C.

## b) 1-(3',4'-Dimethylphenyl)-1-dimethylaminomethylcyclopentan

Entsprechend der im Beispiel 4, b) angegebenen Vorschrift erhält man durch Umsetzung von 1-(3',4'-Dimethylphenyl)-1-aminomethylcyclopentan mit Formaldehyd und Ameisensäure das 1-(3',4'-Dimethylphenyl)-1-dimethylaminomethylcyclopentan, dessen Hydrochlorid bei 252° C schmilzt.

## c) 1-(3',4'-Dimethylphenyl)-1-äthylaminomethylcyclopentan

Analog Beispiel 2, c) erhält man aus dem 1-(3',4'-Dimethylphenyl)-1-aminomethylcyclopentan durch Umsetzung mit Diäthylsulfat das 1-(3',4'-Dimethylphenyl)-1-äthylaminomethylcyclopentan, dessen Hydrochlorid bei 138° C schmilzt.

## d) 1-(3',4'-Dimethylphenyl)-1-diäthylaminomethylcyclopentan

Entsprechend der im Beispiel 3, c) angegebenen Vorschrift erhält man aus 1-(3',4'-Dimethylphenyl)-1-aminomethylcyclopentan das 1-(3',4'-Dimethylphenyl)-1-diäthylaminomethylcyclopentan. Das Hydrochlorid der Verbindung schmilzt bei 147° C.

## e) 1-(3',4'-Dimethylphenyl)-1-n-butylaminomethylcyclopentan

Das vorstehende Verfahrenserzeugnis wurde sowohl durch Hydrierung mit n-Butyraldehyd als auch durch 15tündiges Erhitzen mit überschüssigem n-Butanol und viel Raney-Nickel oder durch Reduktion der entsprechenden n-Butyrylverbindung mit Lithiumaluminiumhydrid hergestellt. Das Hydrochlorid der Verbindung schmilzt bei 124° C. Die Hydrierung mit n-Butyraldehyd erfolgte unter den im Ausführungsbeispiel 1, b) angegebenen Reaktionsbedingungen.

## f) 1-(3',4'-Dimethylphenyl)-1-isobutylaminomethylcyclopentan

Entsprechend den im Beispiel 1, b) angegebenen Reaktionsbedingungen erhält man 1-(3',4'-Dimethylphenyl)-1-isobutylaminomethylcyclopentan.

1 124 485

13

methylphenyl)-1-aminomethylcyclopentan durch Hydrierung mit Isobutyraldehyd das 1-(3',4'-Dimethylphenyl)-1-isobutylaminomethylcyclopentan, dessen Hydrochlorid bei 158°C schmilzt.

g) Durch Hydrierung mit Aceton, Methyläthylketon, Cyclopentanon und Cyclohexanon wurden entsprechend den im Beispiel 1, b) angegebenen Reaktionsbedingungen folgende Verbindungen hergestellt:

1-(3',4'-Dimethylphenyl)-1-isopropylaminomethylcyclopentan, Schmelzpunkt des Hydrochlorids 191°C;

1-(3',4'-Dimethylphenyl)-1-sekundäres-butylaminomethylcyclopentan, Schmelzpunkt des Hydrochlorids 168°C;

1-(3',4'-Dimethylphenyl)-1-cyclopentylaminomethylcyclopentan, Schmelzpunkt des Hydrochlorids 172°C;

1-(3',4'-Dimethylphenyl)-1-cyclohexylaminomethylcyclopentan, Schmelzpunkt des Hydrochlorids 174°C.

h) 1-(3',4'-Dimethylphenyl)-1-pyrrolidinomethylcyclopentan

Entsprechend der im Beispiel 1, c) angegebenen Vorschrift wurde durch Umsetzung von 1-(3',4'-Dimethylphenyl)-1-aminomethylcyclopentan mit 1,4-Dibrombutan das 1-(3',4'-Dimethylphenyl)-1-pyrrolidinomethylcyclopentan erhalten, dessen Hydrochlorid bei 211°C schmilzt.

Das als Ausgangsstoff dienende 1-(3',4'-Dimethylphenyl)-1-cyancyclopentan (Kp.<sub>0,1</sub> 154 bis 157°C) wurde durch Reaktion von 3,4-Dimethylbenzylcyanid mit Natriumamid und 1,4-Dibrombutan hergestellt.

#### Beispiel 9

a) 1-(3'-Methoxyphenyl)-1-aminomethylcyclopentan

Entsprechend der im Beispiel 1, a) angegebenen Vorschrift erhält man aus 60 g 1-(3'-Methoxyphenyl)-1-cyancyclopentan durch Hydrierung 47 g 1-(3'-Methoxyphenyl)-1-aminomethylcyclopentan vom Kp.<sub>0,1</sub> 161 bis 162°C.

Aus dem 1-(3'-Methoxyphenyl)-1-aminomethylcyclopentan wurden folgende Verbindungen hergestellt:

b) 1-(3'-Methoxyphenyl)-1-äthylaminomethylcyclopentan, Schmelzpunkt des Hydrochlorids 138°C, erhalten durch Umsetzung mit Diäthylsulfat analog Beispiel 2, c).

Die Umsetzung des 1-(3'-Methoxyphenyl)-1-äthylaminomethylcyclopentans mit Diäthylsulfat analog Beispiel 3, c) ergab das 1-(3'-Methoxyphenyl)-1-diäthylaminomethylcyclopentan, dessen Hydrochlorid bei 98°C schmilzt.

c) 1-(3'-Methoxyphenyl)-1-pyrrolidinomethylcyclopentan, Schmelzpunkt des Hydrochlorids 204°C, erhalten durch Umsetzung mit 1,4-Dibrombutan analog Beispiel 1, c).

d) 1-(3'-Methoxyphenyl)-1-piperidinomethylcyclopentan, Schmelzpunkt des Hydrochlorids 176°C, erhalten durch Umsetzung mit 1,5-Dibrompentan analog Beispiel 1, c).

Durch 8stündiges Erhitzen der in den Beispielen 9, b), c), d) beschriebenen Methoxyphenylverbindungen mit 4800 mg Bromcyanid bei 100°C

14

sprechend der im Beispiel 3 angegebenen Vorschrift folgende Verfahrenserzeugnisse erhalten:

1-(3'-Hydroxyphenyl)-1-diäthylaminomethylcyclopentan, Schmelzpunkt des Hydrochlorids 175°C;

1-(3'-Hydroxyphenyl)-1-pyrrolidinomethylcyclopentan, Schmelzpunkt des Hydrochlorids 146°C;

1-(3'-Hydroxyphenyl)-1-piperidinomethylcyclopentan, Schmelzpunkt des Hydrochlorids 201°C.

Das als Ausgangsstoff dienende 1-(3'-Methoxyphenyl)-1-cyancyclopentan vom Kp.<sub>0,1</sub> 186 bis 188°C wurde durch Reaktion des 3-Methoxybenzylcyanids mit Natriumamid und 1,4-Dibrombutan hergestellt.

#### Beispiel 10

a) 1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-1-aminomethylcyclopentan

Entsprechend der im Beispiel 1, a) angegebenen Vorschrift erhält man aus 123 g 1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-1-cyancyclopentan durch Hydrierung 110 g 1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-1-aminomethylcyclopentan vom Kp.<sub>0,1</sub> 154 bis 156°C, dessen Hydrochlorid bei 199°C schmilzt.

Aus dem 1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-1-aminomethylcyclopentan wurden folgende Verbindungen hergestellt:

b) 1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-1-äthylaminomethylcyclopentan, Schmelzpunkt des Hydrochlorids 166°C, erhalten durch Umsetzung mit Diäthylsulfat analog Beispiel 2, c).

Die Umsetzung des 1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-1-äthylaminomethylcyclopentans mit Diäthylsulfat analog Beispiel 3, c) lieferte das 1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-1-diäthylaminomethylcyclopentan, dessen Hydrochlorid bei 161°C schmilzt.

c) 1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-1-pyrrolidinomethylcyclopentan, Schmelzpunkt des Hydrochlorids 206°C, erhalten durch Umsetzung mit 1,4-Dibrombutan analog Beispiel 1, c).

Das als Ausgangsstoff verwendete 1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-1-cyancyclopentan vom Kp.<sub>0,1</sub> 178 bis 180°C wurde durch Umsetzung von 3,4-Dimethoxybenzylcyanid mit Natriumamid und 1,4-Dibrombutan erhalten.

#### Beispiel 11

a) 1-(3',4'-Methylendioxyphenyl)-1-aminomethylcyclopentan

Entsprechend der im Beispiel 1, a) angegebenen Vorschrift erhält man aus 140 g 1-(3',4'-Methylendioxyphenyl)-1-cyancyclopentan durch Hydrierung 125 g 1-(3',4'-Methylendioxyphenyl)-1-aminomethylcyclopentan vom Schmelzpunkt 60°C.

b) 1-(3',4'-Methylendioxyphenyl)-1-methylaminomethylcyclopentan

33 g der Base werden in 100 ml Methanol mit 18 g Benzaldehyd versetzt, und das Reaktionsgemisch wird 1/2 Stunde auf dem Dampfbad erwärmt. Nach dem Abkühlen fällt die gebildete Benzylidenverbindung aus, die abgesaugt und mit kaltem Methanol gewaschen wird. Die Ausbeute beträgt 41 g vom Schmelzpunkt 59°C.

41 g der Benzylidenverbindung werden mit 35 g Dimethylsulfat 5 Stunden auf 100°C erwärmt. Nach

mit Wasser und eliminiert den bei der Umsetzung frei werdenden Benzaldehyd durch Wasserdampfdestillation. Aus der zurückbleibenden wäßrigen Lösung fällt man die Base mit Natronlauge aus, nimmt die Fällung in Äther auf und erhält nach dem Trocknen und Abdestillieren des Lösungsmittels 27 g 1-(3',4'-Methylendioxyphenyl)-methylaminomethylcyclopentan, dessen Hydrochlorid bei 250°C schmilzt.

Aus dem 1-(3',4'-Methylendioxyphenyl)-1-aminomethylcyclopentan wurden weiterhin folgende Verbindungen gewonnen:

- c) 1-(3',4'-Methylendioxyphenyl)-1-äthylaminomethylcyclopentan, Schmelzpunkt des Hydrochlorids 174°C, erhalten durch Behandlung mit Diäthylsulfat analog Beispiel 2. c).

Die Umsetzung der Monoäthylaminoverbindung mit Diäthylsulfat analog Beispiel 3. c) lieferte das 1-(3',4'-Methylendioxyphenyl)-1-diäthylaminomethylcyclopentan, dessen Hydrochlorid bei 146°C schmilzt.

- d) 1-(3',4'-Methylendioxyphenyl)-1-sekundäres-butylaminomethylcyclopentan, Schmelzpunkt des Hydrochlorids 184°C, erhalten durch Hydrierung mit Methyläthylketon analog Beispiel 1. b).

- e) 1-(3',4'-Methylendioxyphenyl)-1-pyrrolidinomethylcyclopentan, Schmelzpunkt des Hydrochlorids 228°C, erhalten durch Umsetzung mit 1,4-Dibrombutan analog Beispiel 1. c).

Das als Ausgangsstoff verwendete 1-(3',4'-Methylendioxyphenyl)-1-cyancyclopentan vom Kp.<sub>2</sub> 158 bis 160°C wurde durch Umsetzung von 3,4-Methylendioxybenzylcyanid mit Natriumamid und 1,4-Dibrombutan gewonnen.

#### Beispiel 12

##### a) 1-Phenyl-1-aminomethylcyclohexan

Entsprechend der im Beispiel 1. a) angegebenen Vorschrift erhält man aus 160 g 1-Phenyl-1-cyancyclohexan durch Hydrierung 140 g 1-Phenyl-1-aminomethylcyclohexan vom Kp.<sub>10</sub> 142 bis 144°C.

Aus dem erhaltenen 1-Phenyl-1-aminomethylcyclohexan wurden folgende Derivate hergestellt:

- b) 1-Phenyl-1-äthylaminomethylcyclohexan, Schmelzpunkt des Hydrochlorids 208°C (analog Beispiel 2. c)).

Durch Umsetzung der Monoäthylaminoverbindung mit Diäthylsulfat analog Beispiel 3. c) entstand das 1-Phenyl-1-diäthylaminomethylcyclohexan, dessen Hydrochlorid bei 201°C schmilzt.

- c) 1-Phenyl-1-pyrrolidinomethylcyclohexan, Schmelzpunkt des Hydrochlorids 220°C, erhalten durch Umsetzung mit 1,4-Dibrombutan analog Beispiel 1. c).

#### Beispiel 13

##### a) 1-(3'-Methoxyphenyl)-1-aminomethylcyclohexan

Entsprechend der im Beispiel 1. a) angegebenen Vorschrift erhält man aus 66 g 1-(3'-Methoxyphenyl)-1-cyancyclohexan durch Hydrierung 62 g 1-(3'-Methoxyphenyl)-1-aminomethylcyclohexan, dessen Hydrochlorid bei 148°C schmilzt.

Aus dem so erhaltenen 1-(3'-Methoxyphenyl)-1-aminomethylcyclohexan wurden folgende Verbindungen hergestellt:

- b) 1-(3'-Methoxyphenyl)-1-diäthylaminomethylcyclohexan, Schmelzpunkt des Hydrochlorids 115°C, erhalten analog Beispiel 2. c).

Das als Ausgangsverbindung eingesetzte 1-(3'-Methoxyphenyl)-1-cyancyclohexan vom Kp.<sub>2</sub> 158 bis 160°C wurde durch Umsetzung von 3-Methoxybenzylcyanid mit Natriumamid und 1,5-Dibrompentan hergestellt.

#### Beispiel 14

##### a) 1-(3',4'-Methylendioxyphenyl)-1-aminomethylcyclohexan

Entsprechend der im Beispiel 1. a) angegebenen Vorschrift erhält man aus 86 g 1-(3',4'-Methylendioxyphenyl)-1-cyancyclohexan durch Hydrierung 70 g 1-(3',4'-Methylendioxyphenyl)-1-aminomethylcyclohexan vom Kp.<sub>11</sub> 196 bis 198°C.

Aus dem so erhaltenen 1-(3',4'-Methylendioxyphenyl)-1-aminomethylcyclohexan wurden folgende Verbindungen gewonnen:

- b) 1-(3',4'-Methylendioxyphenyl)-1-äthylaminomethylcyclohexan, Schmelzpunkt des Hydrochlorids 226°C, erhalten analog Beispiel 2. c).

Die Umsetzung der Monoäthylaminoverbindung mit Diäthylsulfat ergab das 1-(3',4'-Methylendioxyphenyl)-1-diäthylaminomethylcyclohexan, dessen Hydrochlorid bei 159°C schmilzt.

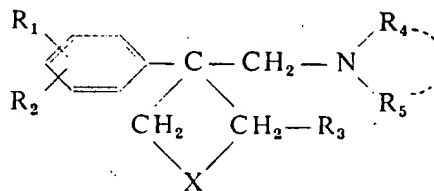
- c) 1-(3',4'-Methylendioxyphenyl)-1-pyrrolidinomethylcyclohexan, Schmelzpunkt des Hydrochlorids 225°C, erhalten durch Umsetzung mit 1,4-Dibrombutan analog Beispiel 1. c).

- d) 1-(3',4'-Methylendioxyphenyl)-1-piperidinomethylcyclohexan, Schmelzpunkt des Hydrochlorids 241°C, erhalten durch Umsetzung mit 1,5-Dibrombutan analog Beispiel 1. c).

Das als Ausgangsstoff verwendete 1-(3',4'-Methylendioxyphenyl)-1-cyancyclohexan vom Kp.<sub>11</sub> 198 bis 203°C wurde durch Umsetzung von 3,4-Methylendioxybenzylcyanid mit Natriumamid und 1,5-Dibrompentan gewonnen.

#### PATENTANSPRUCH:

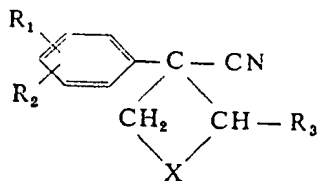
Verfahren zur Herstellung von analeptisch wirksamen Phenylcycloalkylmethylaminen der allgemeinen Formel



worin R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> für Wasserstoff, die Hydroxylgruppe, die Methyl- oder Methoxygruppe stehen oder gemeinsam die Methylendioxygruppe bedeuten. X gemeinsam mit den Methylengruppen und dem zentralen Kohlenstoffatom einen Cycloalkanring mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, R<sub>3</sub> Wasserstoff oder eine niedermolekulare Alkylgruppe, R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> Wasserstoff, gesättigte oder ungesättigte, offenkettige oder ringförmige niedermolekulare Alkylgruppen oder gemeinsam mit dem Stickstoffatom Glieder eines gesättigten, gegebenenfalls durch ein weiteres Heteroatom unterbrochenen Ringes bedeuten, wobei jedoch R<sub>1</sub> keine Methoxygruppe bedeuten darf, wenn R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> Wasserstoff sind. X gemeinsam mit den Methylengruppen und dem zentralen Kohlenstoff-

17

und  $R_3$  gleichzeitig entweder Wasserstoff oder Methyl bedeuten, dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise Nitrile der allgemeinen Formel



worin  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  und X die obenerwähnte Bedeutung besitzen, durch katalytische Hydrierung

18

zu primären Aminen reduziert und gegebenenfalls die erhaltenen Phenylcycloalkylmethylamine in üblicher Weise mit die Reste  $R_4$  und bzw. oder  $R_5$  abgebenden Alkylierungsmitteln behandelt.

5

In Betracht gezogene Druckschriften:

Deutsche Patentschriften Nr. 970 480, 970 952, 483 205;

Ber. deutsch. chem. Ges., Bd. 56B, 1923, S. 1988 bis 2001;

J. pharm. chim. (8), Bd. 10, 1929, S. 478 bis 479 (referiert in Chem. Abstracts, Bd. 24, 19, Spalte 42868); Chem. Pharm. Bl. (Japan), Bd. 7, 1959, S. 917 bis 920.

*Handwritten signature*